

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Maria DALKO, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: COMPOSITIONS SUITABLE FOR TOPICAL APPLICATION TO THE SKIN

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☒ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):
- | <u>Application No.</u> | <u>Date Filed</u> |
|------------------------|-------------------|
| 60/471,725 | May 20, 2003 |
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
France	03 04349	April 8, 2003

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Richard L. Treanor

Registration No. 36,379

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 19 FEV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 8 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304349 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 0 8 AVR. 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL Emmanuelle RENARD - D.I.P.I 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY cedex France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA03120/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation cosmétique de nouveaux agents desquamants.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 8 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304349 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA03120/ER	
6 MANDATAIRE			
Nom		RENARD	
Prénom		Emmanuelle	
Cabinet ou Société		L'ORÉAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	6 rue Bertrand Sincholle	
	Code postal et ville	92585	CLICHY Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.71.73	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Emmanuelle RENARD 08 Avril 2003		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention se rapporte à des compositions adaptées à une application topique sur la peau ou le cuir chevelu contenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule donnée. Elle concerne également un procédé de traitement cosmétique comprenant l'application topique de ces compositions, ainsi que

5 de nouveaux dérivés C-glycosides.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

10 L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

15 Au cours du processus dit de kératinisation, les kératinocytes situés dans la couche basale de l'épiderme se multiplient et croissent, poussant ainsi les cellules épidermiques plus anciennes vers le haut et vers la surface de l'épiderme. Lors de ce déplacement, ces cellules s'aplatissent et se différencient pour former de la kératine. Les cellules mortes superficielles résultant de ce processus de kératinisation (cornéocytes)

20 constituent la couche cornée de l'épiderme où elles sont séparées par des couches lipidiques et reliées entre elles par des liaisons protéiniques (cornéosomes). Ces cellules mortes sont progressivement éliminées de la surface de la peau et remplacées par de nouvelles cellules kératinisées.

25 Dans la peau jeune et saine, la desquamation de la peau qui se produit ainsi est caractérisée par l'élimination de cellules individuelles ou de petits amas cellulaires. Au contraire, avec l'âge ou dans le cas de certaines pathologies, la desquamation peut être altérée, en ce sens qu'un excès de matière kératinique se forme à la surface de la peau, résultant soit en une élimination du stratum corneum sous forme de squames

30 (vieillesse cutané, peau sèche), soit en une obstruction des follicules sébacés (acné).

L'utilisation d'agents desquamants, tels que les α -hydroxyacides et les β -hydroxyacides (en particulier l'acide salicylique), est donc généralement indiquée dans le traitement

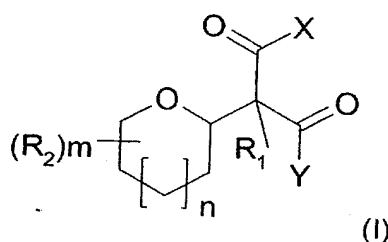
35 cosmétique ou dermatologique des désordres cutanés précités.



Il n'en demeure pas moins que le désir de conserver une apparence jeune et/ou une peau saine conduit toujours à la recherche incessante de nouveaux composés et/ou de nouvelles compositions permettant de maintenir ou d'améliorer l'apparence de la peau.

5 Or, la Demanderesse a découvert, de manière surprenante et inattendue, que certains composés, en particulier des dérivés C-glycosides, présentaient des propriétés desquamantes permettant d'envisager leur utilisation dans la prévention ou le traitement des signes du vieillissement cutané, de la peau sèche, et de l'acné.

10 La présente invention a donc pour objet une composition adaptée à une application topique sur la peau ou le cuir chevelu contenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) suivante :



15

dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement choisi parmi :

- un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle,

20

où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié,

- un atome d'halogène, par exemple un atome de fluor, chlore, brome ou iode,

- un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi :

25

OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate et phosphate où R et R' ont la signification indiquée ci-dessus;

R_2 représente un groupement choisi parmi :

- R_{21} où R_{21} a la définition donnée ci-dessus pour R_1 ,

30

- OR_{22} , où R_{22} a la définition donnée ci-dessus pour R_1 excepté halogène,

- OR_{23} où R_{23} est un groupe sulfate, phosphate, glycoside, alkylcarbonyle ou un hétérocycle,

- $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ où R_{24} et R_{25} représentent indépendamment un groupe ayant l'une des définitions données ci-dessus pour R_1 , excepté halogène,
- $\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ où R_{26} et R_{27} représentent indépendamment un radical glycoside ou alkylcarbonyle ou un hétérocycle,

5 - un groupe sulfate ou phosphate ;

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un radical $-\text{OR}_3$ ou $-\text{NR}_3\text{R}_4$, où R_3 et R_4 sont indépendamment choisis parmi :

- un atome d'hydrogène,
- 10 - un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{NRR}'$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle, où R et R' ont la signification ci-dessus,
- un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : -
- 15 OR , $-\text{SR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{NRR}'$, halogène, sulfate et phosphate où R et R' ont la signification ci-dessus,
- ou R_3 et R_4 forment ensemble un cycle comportant de 5 à 7 atomes avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés,
- ou X et Y forment un cycle de 6 à 7 atomes de carbone avec les trois atomes de carbone
- 20 les séparant ;

n est un entier égal à 0 ou 1 ; et

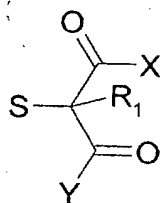
m est un entier compris entre 0 et 4.

25

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, dans la formules (I) ci-dessus, l'une au moins des conditions suivantes est satisfaite :

- R_1 est un atome de fluor ou d'hydrogène ou un radical alkyle non substitué ou benzyle,
- 30 - R_2 est un groupe hydroxyle, hydroxyalkyle ou alkyle ou un reste de sucre,
- X et Y sont des groupes $-\text{NR}_3\text{R}_4$ où R_3 et R_4 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle, et
- n est égal à 1.

35 Selon une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, le composé de formule (I) est un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) suivante :



(II)

dans laquelle :

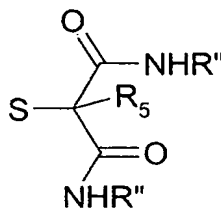
- 5 - S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,
- 10 - R₁, X et Y ont la signification indiquée précédemment.

Avantageusement, les monosaccharides préférés sont choisis parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine et la N-acétyl-D-galactosamine.

Avantageusement encore, les polysaccharides préférés contiennent jusqu'à 6 unités sucre et sont notamment choisis parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl-β-xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose et préférentiellement le xylobiose qui est composé de deux molécules de xylose liés par une liaison 1-4.

Selon une forme plus préférentielle encore de l'invention, le composé de formule (I) est un dérivé C-glycoside répondant à la formule (III) :

5



(III)

dans laquelle :

5 - S a la signification indiquée précédemment,

- R₅ désigne :

un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué ou

10 un radical benzyle, ou

un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ;

- R'' désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
15 choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle.

La liaison C-anomérique dans les formules (II) et (III) peut être α ou β .

20 Selon une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, les composés de formule (III) sont tels que R₅ est un groupe benzyle ou méthyle et R'' est un groupe méthyle.

Les composés de formule (III) étant nouveaux à la connaissance de la Demanderesse, la
25 présente invention a donc également pour objet ces nouveaux composés.

L'invention concerne également les isomères optiques et/ou géométriques des composés de formules (I), (II) et (III), seuls ou en mélange en toutes proportions, ainsi que les sels physiologiquement acceptables de ces composés.

30

Le Tableau 1 ci-après rassemble des exemples de composés utilisables dans la présente invention. Ces composés peuvent être préparés, par exemple, selon le procédé

décrit par GONZALES M.A. et al., Carbohydrate Research, 158 (1986) pp. 53-66 et par WULFF G. et al dans Carbohydrate Research 257 (1994) pp. 81-95, ainsi que dans l'Exemple 1 ci-après par référence à la Figure 1 annexée.

TABLEAU 1

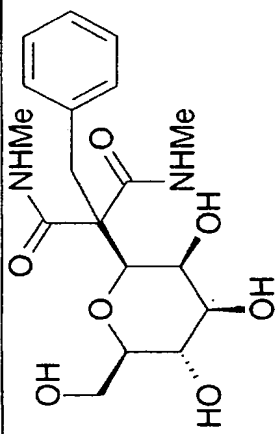
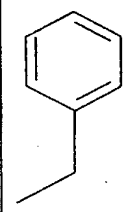
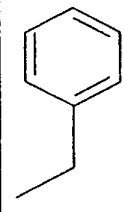
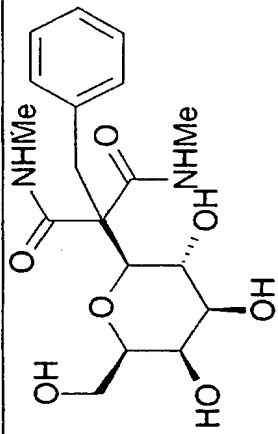
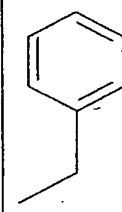
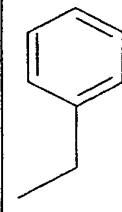
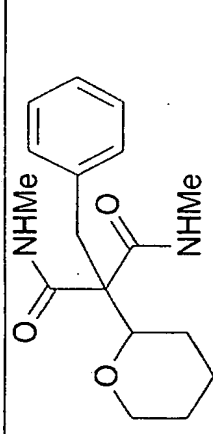
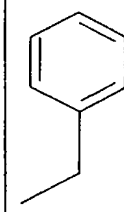
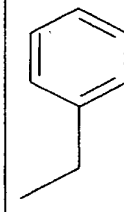
Composé	Formule	R1	R5	R2	m	X, Y	R"	n
A				-OH -CH2OH	4	-NHCH3	-CH3	1
B				-OH -CH2OH	4	-NHCH3	-CH3	1
C				--	0	-NHCH3	-CH3	1

TABLEAU 1 (suite)

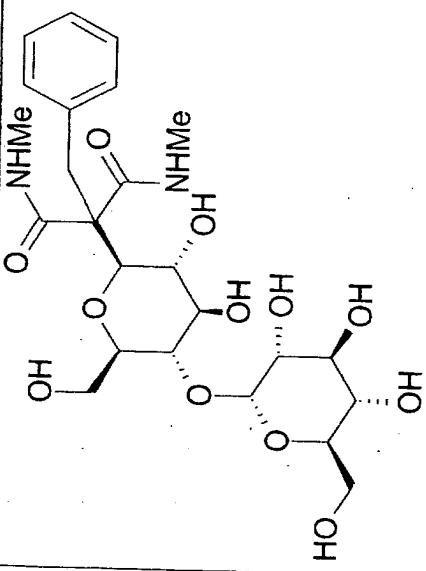
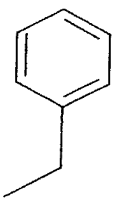
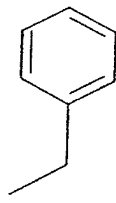
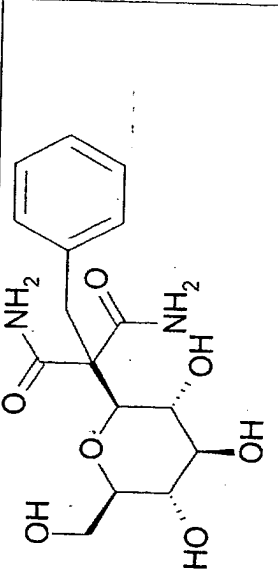
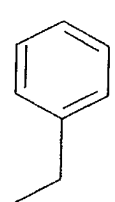
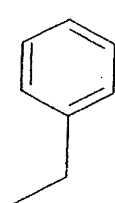
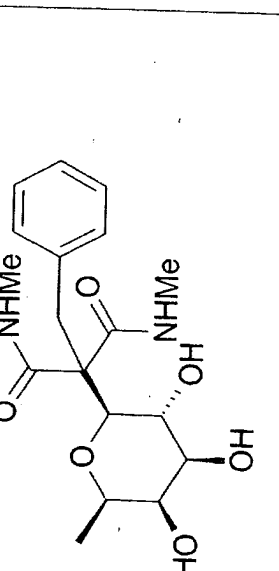
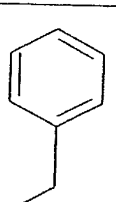
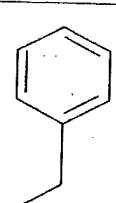
Composé	Formule	R1	R5	R2	m	X, Y	R''	n
D				-OH -CH2OH -sucre	4	-NHCH3	-CH3	1
E				-OH -CH2OH	4	-NH2	H	1
F				-OH -CH3	4	-NHCH3	-CH3	1

TABLEAU 1 (suite)

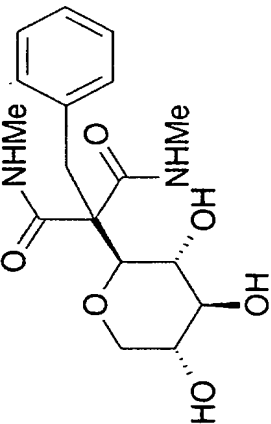
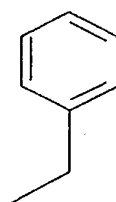
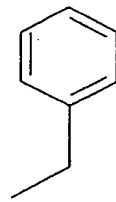
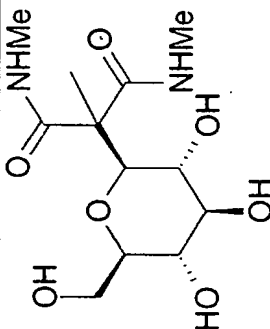
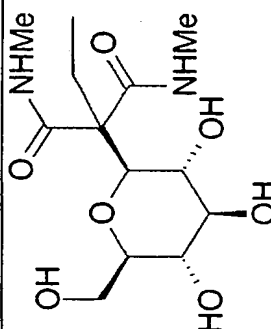
Composé	Formule	R1	R5	R2	m	X, Y	R''	n
G				-OH	3	-NHCH3	-CH3	1
H		-CH3	-CH3	-OH -CH2OH	4	-NHCH3	-CH3	1
I		-CH2-CH3	-CH2-CH3	-OH -CH2OH	4	-NHCH3	-CH3	1



TABLEAU 1 (suite)

Composé	Formule	R1	R5	R2	m	X, Y	R"	n
J		F		-OH -CH ₂ OH	4	-NHCH ₃	-CH ₃	1
K				-OH -CH ₂ OH	4	-NHCH ₃	-CH ₃	1
L		H	H	-OH -CH ₂ OH	4	-OH	--	1

La composition selon l'invention contient un milieu physiologiquement acceptable et un ou plusieurs composés selon l'invention en une quantité efficace pour favoriser la desquamation de la peau, par exemple en une quantité comprise entre 0,01 et 30 % en poids et de préférence entre 0,1 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau et éventuellement avec les muqueuses, les ongles, le cuir chevelu et/ou les cheveux.

La composition selon l'invention peut avoir la forme notamment d'une solution aqueuse ou d'une dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin, comme produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme shampooing ou après-shampooing.

Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le monostéarate de glycérol, le polysorbate 60 et les stéarates de polyéthylène glycol (20 OE, 40 OE, 100 OE).

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétiques et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01% à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules. Ils seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés desquamantes des composés selon l'invention.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe.

La composition selon l'invention peut être destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique, particulièrement dermatologique. De préférence la composition selon l'invention est destinée à une application cosmétique.

L'invention a donc également pour objet un procédé de traitement cosmétique de la

peau ou du cuir chevelu, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu de la composition décrite précédemment.

Compte tenu des propriétés desquamantes des composés selon l'invention, ce
5 procédé est en particulier destiné à prévenir ou estomper les signes cutanés du vieillissement et/ou à améliorer l'éclat du teint et/ou à lutter contre la peau sèche.

L'invention a donc également pour objet un procédé cosmétique destiné à prévenir ou
estomper les signes cutanés du vieillissement et/ou à améliorer l'éclat du teint et/ou à
10 lutter contre la peau sèche, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition telle que définie précédemment.

L'invention a encore pour objet l'utilisation de la composition définie précédemment
pour la fabrication d'une préparation dermatologique destinée à traiter l'acné ou les
15 hyperkératoses.

En outre, dans l'hypothèse où les propriétés desquamantes des composés selon
l'invention seraient dues à leur capacité à se fixer sur le site actif des glycosidases
impliquées dans le processus de desquamation, on pense que certains des composés
20 selon l'invention pourraient inactiver certaines glycosidases épidermiques et présenter ainsi des propriétés anti-desquamantes conduisant à un épaissement du stratum corneum qui pourrait être mis à profit dans la protection de la peau contre les UV et les polluants.

25 La présente invention a donc également pour objet un procédé cosmétique de protection de la peau contre les méfaits des UV et de la pollution, comprenant l'application topique sur la peau de la composition selon l'invention.

Par ailleurs, les β -glycosidases endogènes sont impliquées dans la déglycosylation de
30 précurseurs lipidiques tels que les glucosylcéramides en céramides, qui est l'une des étapes de maturation des lipides intercornéocytaires intervenant dans la fonction "barrière" de l'épiderme. En stimulant les β -glycosidases, les composés selon l'invention peuvent ainsi permettre de renforcer la fonction barrière de la peau. Cette propriété des composés selon l'invention permet en outre, en freinant l'évaporation de
35 l'eau contenue dans la peau, de maintenir un bon taux d'hydratation cutanée.

La présente invention a donc encore pour objet un procédé cosmétique pour améliorer la fonction barrière de la peau et/ou hydrater la peau, comprenant l'application topique sur la peau de la composition selon l'invention.

- 5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif. Dans ce qui suit, les proportions sont données en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

EXEMPLES

10

Exemple 1 : Préparation du 2-benzyl-N,N'-diméthyl-2-(3,4,5-trihydroxy-6-méthyl-tétrahydro-pyran-2-yl)-malonamide

- 15 La Figure 1 illustre un procédé de préparation du 2-benzyl-N,N'-diméthyl-2-(3,4,5-trihydroxy-6-méthyl-tétrahydro-pyran-2-yl)-malonamide en trois étapes.

Première Etape

- Dans un ballon, on introduit le fucose (1 g ; 1 équivalent), le dérivé barbiturique (0,95 g ; 1,5 équivalent) et 20 ml d'eau. On ajoute de l'hydrogénocarbonate de sodium dans l'eau à pH 7 et on chauffe à 80°C jusqu'à disparition des produits de départ (environ 5 heures).

- On évapore l'eau pour n'en garder qu'un volume minimal en vue de solubiliser le résidu obtenu. On fait précipiter le résidu dans du méthanol, puis on le filtre et sèche sous vide à l'aide de pentoxyde de diphosphore. On récupère 1,7 g d'un produit solide (rendement : 86%). La spectrométrie de masse et la RMN (400 MHz) sont conformes à la structure attendue.

Deuxième étape

- Dans un ballon, on introduit le composé issu de la première étape (0,2 g ; 1 équivalent), et le bromure de benzyle (0,1 ml ; 1,3 équivalent) dans 4 ml de DMF. On laisse agiter à température ambiante jusqu'à disparition des produits de départ (environ 5 heures).

- On évapore le solvant, puis on procède à trois extractions au toluène suivies de 3 extractions à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium les phases d'acétate

d'éthyle. Après évaporation, on obtient 0,15 g d'un produit huileux (rendement : 62%). La spectrométrie de masse et la RMN (400 MHz) sont conformes à la structure attendue.

5 *Troisième étape*

Dans un ballon, on introduit le composé issu de la seconde étape (0,1 g ; 1 équivalent) dans 0,5 ml d'eau. On ajoute 0,5 ml (2 équivalents) de soude (1 M) et on laisse agiter à température ambiante pendant 30 mn. On ajoute ensuite l'acide acétique et on laisse encore agiter pendant une heure. On évapore le milieu réactionnel et on sèche, pour
10 obtenir 0,17 g d'un produit pâteux (rendement : > 100% en raison de la présence d'acétate de sodium associé au produit). La spectrométrie de masse et la RMN (400 MHz) sont conformes à la structure attendue.

15 **Exemple 2 : Mise en évidence de l'effet desquamant des composés selon l'invention**

Le test consiste à compter les cornéocytes libérés après incubation de lots de stratum corneum isolés en présence de trois composés testés, correspondant aux composés
20 F, G et K du Tableau 1.

Protocole :

Les composés F, G et K ont chacun été solubilisés à 2% en poids dans un tampon PBS 0,1% Triton X100 à pH 7,4.

25

On a utilisé deux échantillons différents de stratum corneum isolé par trypsine / chaleur à partir de plasties de chirurgie. Des disques de SCI de 4 mm de diamètre ont été découpés à l'emporte-pièce et disposés au fond d'une boîte de 96 puits. 50 µl de tampon contenant le composé à tester ont été ajoutés à chaque puits. Des témoins
30 sans composé ont été préparés. Les essais ont été répétés trois fois. L'incubation a été réalisée à 37 °C sous agitation pendant 24 h. 10 µl ont alors été prélevés et disposés en cellule de Mallassez. Les cornéocytes libérés ont été comptés au microscope.

35

Résultats :

Le Tableau 2 ci-après rassemble les résultats obtenus.

5

Tableau 2

Moyenne du nombre de cornéocytes libérés

Composé testé	1 ^{er} éch. de peau	2 ^{ème} éch. de peau
F	5	12
G	13	12
K	7	5
Témoin	1	4

10 Ce test montre donc que les composés selon l'invention augmentent la quantité de cornéocytes libérée par le stratum corneum isolé, et sont donc utilisables comme desquamants.

Exemple 3 : fluide anti-âge

15

Composé F	1 %
Octyldodécanol	5 %
Huile de tournesol	11 %
EDTA	0,05 %
20 Gomme de xanthane	0,2 %
Polyacrylamide/Isoparaffine/Laureth-7 (Sepigel 305 vendu par la société Seppic)	0,9 %
Cyclopentasiloxane	5 %
Glycérine	4 %
25 Polyacrylate de glycéryle à 2 % dans un mélange eau/glycérine (Lubrajel vendu par la société Guardian)	5 %
Stéarate de glycérol	0,6 %
Stéarate de polyoxyéthylène (100 OE)	0,6 %
Stéarate de polyoxyéthylène (20 OE)	1,2 %
30 Acide stéarique	0,6 %

Alcool stéarylique	1	%
Conservateurs	0,3	%
Eau	qsp 100	%

- 5 Ce fluide, appliqué matin et soir, permet d'atténuer les signes du vieillissement cutané et d'améliorer l'éclat du teint.

Exemple 4 : gel anti-acnéique

10

Composé E	3,0	%
Ethanol à 90°	50,0	%
Propylène glycol	45,5	%
Hydroxypropylcellulose	1,5	%

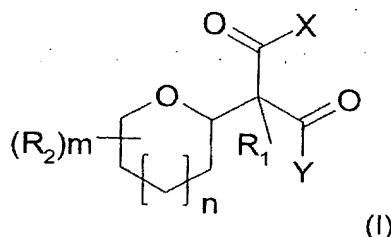
15

Exemple 5 : crème hydratante

Composé I	6,0	%
20 Monostéarate de glycérol	0,8	%
Alcool cétylique	2,0	%
Alcool stéarylique	5,0	%
Stéarate de polyoxyéthylène (20 OE)	3,0	%
Acide acrylique réticulé (CARBOPOL 941)	0,3	%
25 Triglycérides capryliques / capriques	12,0	%
Conservateurs	qs	
Eau	qsp	100 %

REVENDICATIONS

1. Composition adaptée à une application topique sur la peau ou le cuir chevelu contenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé
- 5 répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- 10 R_1 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement choisi parmi :
- un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle, où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou un

15 groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié,

 - un atome d'halogène,
 - un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate et phosphate où R et R' ont la signification indiquée précédemment;

20 R_2 représente un groupement choisi parmi :

 - R_{21} où R_{21} a la définition donnée ci-dessus pour R_1 ,
 - OR_{22} , où R_{22} a la définition donnée ci-dessus pour R_1 excepté halogène,
 - OR_{23} où R_{23} est un groupe sulfate, phosphate, glycoside, alkylcarbonyle ou un

25 hétérocycle,

 - $NR_{24}R_{25}$ où R_{24} et R_{25} représentent indépendamment un groupe ayant l'une des définitions données ci-dessus pour R_1 , excepté halogène,
 - $NR_{26}R_{27}$ où R_{26} et R_{27} représentent indépendamment un radical glycoside ou alkylcarbonyle ou un hétérocycle,

30 - un groupe sulfate ou phosphate ;

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un radical $-OR_3$ ou $-NR_3R_4$, où R_3 et R_4 sont indépendamment choisis parmi :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe alkyle en C_1-C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR'$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle où R et R' ont la signification indiquée précédemment,
- un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR'$, halogène, sulfate et phosphate, où R et R' ont la signification indiquée précédemment,
- ou R_3 et R_4 forment ensemble un cycle comportant de 5 à 7 atomes avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés,
- ou X et Y forment un cycle de 6 à 7 atomes de carbone avec les trois atomes de carbone les séparant ;

15

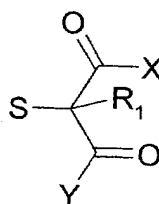
n est un entier égal à 0 ou 1 ; et

m est un entier compris entre 0 et 4.

20 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que

- R_1 est un atome de fluor ou d'hydrogène ou un radical alkyle non substitué ou benzyle,
- R_2 est un groupe hydroxyle, hydroxyalkyle ou alkyle ou un reste de sucre,
- 25 - X et Y sont des groupes $-NR_3R_4$ où R_3 et R_4 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; et un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle, et
- n est égal à 1.

30 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) suivante :

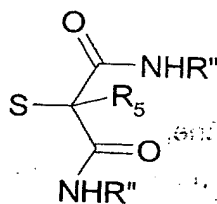


(II)

dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités
5 sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,
- 10 - R₁, X et Y ont la signification indiquée précédemment.

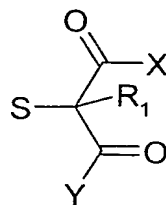
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est un dérivé C-glycoside répondant à la formule (III) :



(III)

dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités
20 sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,
- 25 - R₅ désigne :



(II)

dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,
- 10 - R_1 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement choisi parmi :
 - un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle, où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome
 - 15 d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate et phosphate où R et R' ont
 - 20 la signification indiquée précédemment;
- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un radical $-OR_3$ ou $-NR_3R_4$, où R_3 et R_4 sont indépendamment choisis parmi :
 - un atome d'hydrogène,
 - 25 - un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle où R et R' ont la signification indiquée précédemment,

un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué, ou

un radical benzyle, ou

un atome d'halogène ;

5

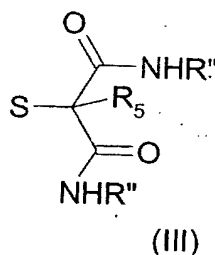
- R" désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le monosaccharide est choisi parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, et la N-acétyl-D-galactosamine.

6. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre est choisi parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl-β-xylobioside, le xylotriase, le xylo tétraose, le xylopentaose.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce que R₅ est un groupe benzyle ou méthyle et R" est un groupe méthyle.

8. Dérivé C-glycoside répondant à la formule (III) :

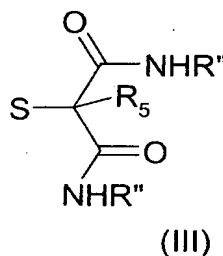


- un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : -OR, -SR, -COOR, -NRR', halogène, sulfate et phosphate, où R et R' ont la signification indiquée précédemment,

- ou R₃ et R₄ forment ensemble un cycle comportant de 5 à 7 atomes avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés,

ou X et Y forment un cycle de 6 à 7 atomes de carbone avec les trois atomes de carbone les séparant.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est un dérivé C-glycoside répondant à la formule (III) :



dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,

- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,

- R₅ désigne :

un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué, ou

un radical benzyle, ou

un atome d'halogène ;

- R'' désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué.

dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,

- R₅ désigne :

- un groupe alkyle en C₁-C₁₂ saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué, ou
- un radical benzyle, ou
- un atome d'halogène ;

- R'' désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué.

9. Dérivé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R₅ est un groupe benzyle ou méthyle et R'' est un groupe méthyle.

10. Procédé de traitement cosmétique de la peau ou du cuir chevelu, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

11. Procédé cosmétique destiné à prévenir ou estomper les signes cutanés du vieillissement et/ou à améliorer l'éclat du teint, et/ou lutter contre la peau sèche, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

12. Utilisation de la composition définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'une préparation dermatologique destinée à traiter l'acné ou les hyperkératoses.

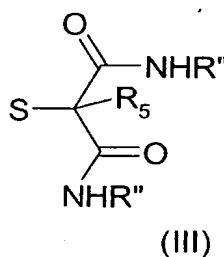
13. Procédé cosmétique de protection de la peau contre les méfaits des UV et de la pollution, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le monosaccharide est choisi parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, et la N-acétyl-D-galactosamine.

6. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que le polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre est choisi parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl- β -xylobioside, le xylotriase, le xylo tétraose, le xylopentaose.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce que R_5 est un groupe benzyle ou méthyle et R'' est un groupe méthyle.

8. Dérivé C-glycoside répondant à la formule (III) :



dans laquelle :

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide comportant jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle libre,
- la liaison S-C représente une liaison de nature C-anomérique,

14. Procédé cosmétique pour améliorer la fonction barrière de la peau et/ou hydrater la peau, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

- R₅ désigne :

un groupe alkyle en C₁-C₁₂ saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué, ou

un radical benzyle, ou

5 un atome d'halogène ;

- R" désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, non substitué.

10 9. Dérivé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R₅ est un groupe benzyle ou méthyle et R" est un groupe méthyle.

15 10. Procédé de traitement cosmétique de la peau ou du cuir chevelu, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

20 11. Procédé cosmétique destiné à prévenir ou estomper les signes cutanés du vieillissement et/ou à améliorer l'éclat du teint, et/ou lutter contre la peau sèche comprenant l'application topique sur la peau d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

25 12. Utilisation de la composition définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'une préparation dermatologique destinée à traiter l'acné ou les hyperkératoses.

13. Procédé cosmétique de protection de la peau contre les méfaits des UV et de la pollution, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

30 14. Procédé cosmétique pour améliorer la fonction barrière de la peau et/ou hydrater la peau, comprenant l'application topique sur la peau d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

1/1

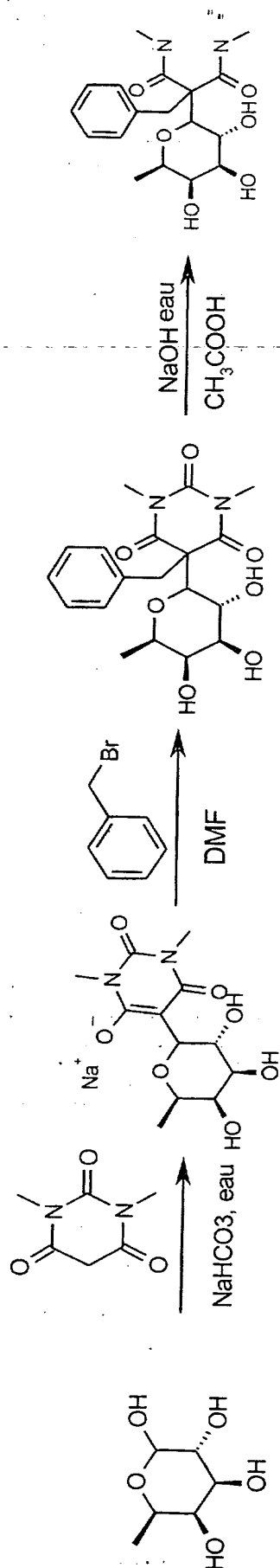


FIGURE UNIQUE



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA03120/BN/ER	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0304349	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation cosmétique de nouveaux agents desquamants.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'ORÉAL 14, rue Royale 75008 PARIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16, Résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF S/YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAVEZZA	
Prénoms		Alexandre	
Adresse	Rue	40, avenue Nelson Mandela	
	Code postal et ville	93290	TREMBLAY-EN-FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BERNARD	
Prénoms		Dominique	
Adresse	Rue	4, rue du sommet des Alpes	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 12 Mai 2003 Emmanuelle RENARD			

THIS PAGE BLANK (USPTO)



22850

Serial Number:
Filing Date:

New Appl.
Herewith

239466US